

Одеський національний медичний університет

**Кафедра загальної і клінічної
фармакології та фармакогнозії**

**ІМУНОТРОПНІ ТА
ПРОТИАЛЕРГІЧНІ
ЗАСОБИ**

ІМУНІТЕТ

надходження АГ \Rightarrow послідовно залучаються:

- **неспецифічний (вроджений, природний):**
 - ✓ механічні бар'єри (шкіра, слизові, секрети) і фізіологічні фактори (чихання, блювота тощо)
 - ✓ хімічні та біохімічні реакції, що пригнічують розвиток інфекції в організмі (лізоцим, лактопероксидаза, низька кислотність секретів тощо)
 - ✓ клітинний компонент: мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги), гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли), кілерні клітки – природні (натуральні, НК-клітини), звичайні кілерні (К-клітини), лімфокінактивовані кілерні (ЛАК-клітини)
 - ✓ гуморальний компонент: природні антитіла (АТ), система комплементу (група сироваткові білки для видалення позаклітинних форм патогену, що опосередковує реакції гуморального імунітету і фагоцитозу), білки (пропердин, β -лізин, лактоферин, інтерферони тощо)
- **специфічний (набутий, адаптаційний):**
 - ✓ клітинний компонент (система): Т-лімфоцити
 - ✓ гуморальний компонент (система): В-лімфоцити, плазматичні клітинки (плазмоцити) і продукovanі ними специфічні АТ (імуноглобуліни)

СПЕЦИФІЧНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ



клітинний – Т-системою – цитотоксична (кілерна) руйнація генетично відмінних клітин і тканин (трансплантантів, ракових, вірус-трансформованих клітин):

- ✓ Т-система включає **тимус** (місце диференціювання кістковомозкових попередників Т-клітин), **субпопуляцій власне Т-клітин** (Т-хелпери/індуктори (CD4), Т-кілери/ супресори (CD8), **групу цитокінів, що ними продукуються**
- ✓ **основні функції:** цитотоксична реакція (цитотоксичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ; CD8 Т-клітинами); реакція гіперчутливості уповільненого типу (CD4 Т-клітинами запалення – T_H1); реакція «трансплантат проти хазяїна» (CD8, CD4); реакція відторгнення трансплантата; а також імунологічна пам'ять, супресія або стимуляція В-клітин

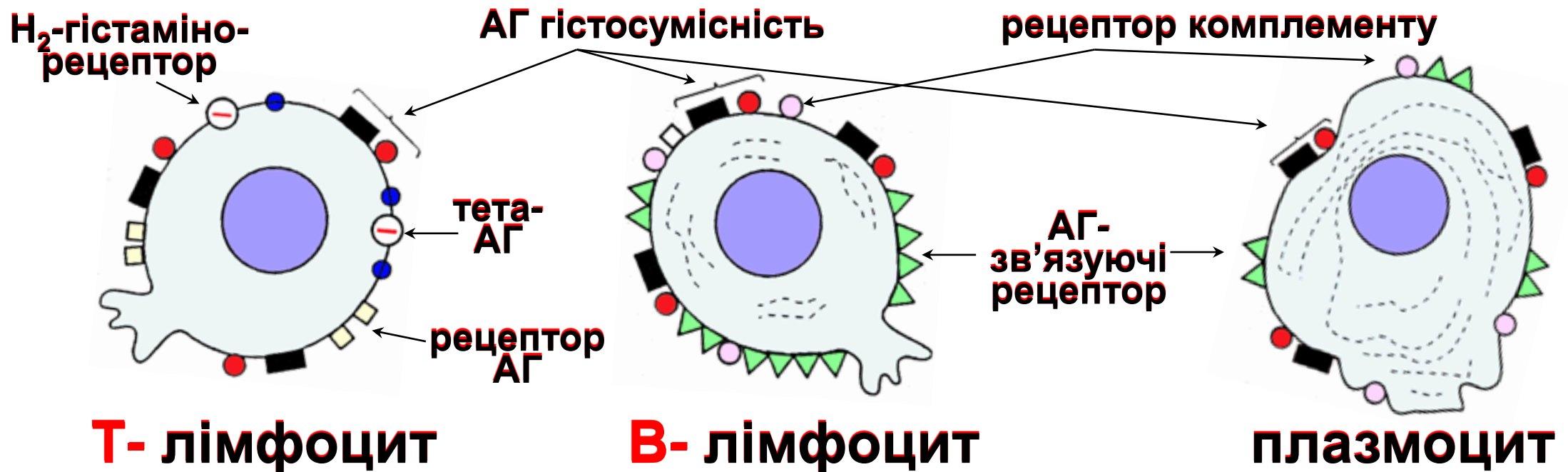


гуморальна відповідь у вигляді продукції АТ (імуноглобулінів) – В-системою – захист проти бактерій та їх токсинів:

- ✓ В-лімфоцити (генерація в кістковому мозку) трансформуються в плазмоцити – активні продуценти АТ, що виконують функції: нейтралізація АГ, опсонізація (приєднання до АГ лігандів, що полегшують його фагоцитоз) бактерій, ↑ системи комплементу

ЕФЕКТОРИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

ефектори	продукти, що секретуються
Т-лімфоцити	інтерлейкін-4 (ІЛ-4) в Т-хелперах; γ-інтерферон в Т-супресорах
В-лімфоцити	специфічні АТ класу М (IgM); ? інтерферон
плазматична клітина (з В-клітин)	специфічні АТ класів IgG, IgA, IgM, IgD або IgE; інтерферон



ЦИТОКІНИ

цитокіні	властивості
інтерферони α (лейкоцитарний) і β (фібробластний)	протівірусні і протипроліферативні (протипухлинні)
інтерферон-γ (лімфоцитарний)	Імуномодуючі (\uparrow макрофаги, всі види цитотоксичності; \uparrow клітинний і автоімунітет, \downarrow гуморальний); синергіст ФНП; слабе протівірусне
інтерлейкін-1	стимулює ендогенний піроген і рост кісткового мозку; медіатор запалення
інтерлейкін-2	-»- проліферацію Т-клетин та їх активацію в «кілерні клітини»
інтерлейкін-3	-»- ранні попередники в кістковому мозку; «мульти CSF»
інтерлейкін-4	-»- проліферацію АГ-активованих В- і Т- клетин
інтерлейкін-5	-»- проліферацію еозинофілів
інтерлейкін-6	-»- плазмоцити і ранні попередники кісткового мозку
інтерлейкін-7	-»- диференціацію ранніх клітинних попередників
інтерлейкін-8	фактор хемотаксису нейтрофілів
інтерлейкін-9	фактор росту базофілів
інтерлейкін-10	пригнічення імунної відповіді

ЦИТОКІНИ

ЦИТОКІНИ

ВЛАСТИВОСТІ

фактори некрозу пухлин
(ФНП, TNF)
 α и β

стимулятор цитотоксичності, ІЛ, гранулоцитів, ендогенних окислювачів, апоптозу пухлинних та ін. клітин; ендогенних пірогенів; фактору активації тромбоцитів, фіброгенезу; \uparrow гранулематозу,; кахексія
 α - медіатор передімунної відповіді і септичного шоку; β - медіатор цитотоксичних лімфоцитів і гранулоцитів

колонієстимулюючий
фактор гранулоцитів-
макрофагів (GM-CSF)

стимулює проліферацію,
диференціацію гранулоцитів,
нейтрофільних моноцитів-
макрофагів, еозинофілів

колонієстимулюючий
фактор гранулоцитів
(G-CSF)

стимулює проліферацію і
диференціацію гранулоцитів

колонієстимулюючий
фактор макрофагів
(M-CSF)

стимулює проліферацію і
диференціацію моноцитів-
макрофагів

ІМУНОФАРМАКОЛОГІЯ –

медико-біологічна дисципліна, що вивчає взаємодію лікарських препаратів з імунною системою організму людини і тварин

види імунокорекції:

специфічна та неспецифічна

стимулююча

інфекції,
пухлини

замісна

імуно-
дефіцити

та, що
пригнічує

алергія

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ –

або імунокоригуючі засоби, препарати, які модулюють (стимулюють або пригнічують) реакції імунітету внаслідок впливу на імунокомпетентні клітини, процеси їх міграції або на взаємодії цих клітин та їх продуктів (лімфокіни, АТ) з відповідними мішенями



**переважно
імуностимулятори**



**переважно
імуносупресанти**

Феномен «маятника» – протилежний вплив на імунітет одного й того ж препарату (азатиоприн, меркаптопурин, циклофосфамід, дактиномицин тощо)

кінцевий ефект залежить від:

- ✓ дози і схеми введення препарату
- ✓ вихідного імунного статусу
- ✓ генетичних особливостей організму
- ✓ біологічного виду (людина, дослідні тварини)

КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ

- ▶ **антиметаболіти:** меркаптопурин, азатіоприн, метотрексат, бреквінар, алопуринол тощо
- ▶ **Алкілюючі речовини:** циклофосфамід, хлорбутин тощо
- ▶ **антибіотики:** циклоспорин А, такролімус (FK 506), рапаміцин, хлорамфенікол, протипухлинні (дактиноміцин, даунорубіцин, мітоміцин, блеоміцин) тощо
- ▶ **глюкокортикостероїди:** гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон тощо
- ▶ **антитіла:** антилімфоцитарний глобулін (АЛГ), антитимоцитарний глобулін (АТГ), моноклональні антитіла (ОКТ-3, зенапакс) тощо
- ▶ **НПЗЗ:** кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, вольтарен тощо
- ▶ **похідні різних хімічних груп і рослинні алкалоїди:** вінкрістин, вінбластин, аспарагіназа; лефлюномід, хлорохін тощо

ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ

захворювання	препарати
автоімунні	
ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура	преднизолон, винкристин, иногда меркаптопурин или азатиоприн, высокие дозы гамма-глобулина
автоімунна гемолітична анемія	преднизолон, циклофосфамид, меркаптопурин, азатиоприн
гострий гломерулонефрит	-»-
різноманітні «автореактивні» розлади	преднизолон, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин
ізоімунні	
гемолітична анемія новонароджених	Rh0(D)-иммуноглобулин
трансплантація органів	
нирок	циклоспорин, азатиоприн, ОКТ3, АЛГ
серця	ОКТ3, дактиномицин, циклофосфамід
печінки	циклоспорин, преднізолон
кісткового мозку	АЛГ, опромінення, кістковий мозок донора тощо

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ

ранні:

- порушення функцій кісткового мозку
- порушення функцій ШКТ
- схильність до інфекцій
- алергічні реакції

відтерміновані:

- канцерогенність (цитостатики)
- порушення репродуктивної функції (10-70 %) і тератогенність
- затримка росту у дітей
- інші: синдром гіперпігментації, фіброз легень, геморагічні цистити, алопеція; гепатотоксичність (антиметаболіти), нейротоксичність (алкалоїди барвінка)



КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

за походженням:

- **ендогенні та їх синтетичні аналоги:**
 - ✓ **препарати тимуса** (тималин, тимоген, тактивін, тимактид, вілозен, імунофан), **червоного кісткового мозку** (мієлопід), **плаценти** (екстракт плаценти)
 - ✓ **імуноглобуліни:** людський полівалентний імуноглобулін (інтраглобін)
 - ✓ **інтерферони:** людський імунний інтерферон-гамма, рекомбінантний інтерферон гамма (гаммаферон, імукін)
 - ✓ **інтерлейкіни:** рекомбінантний інтерлейкін-2 (пролейкін, ронколейкін), рекомбінантний інтерлейкін 1-бета (беталейкін)
 - ✓ **ростові фактори:** рекомбінантний людський гранулоцито-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (молграмостим)
 - ✓ **регуляторні пептиди:** тафцин, даларгін

КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

за походженням (продовження):

рослинного походження та їх аналоги:

адаптогени (препарати ехінацеї (імунал), елеутерококка, женьшеня, родіоли розжевої), інші (алое, часник, фасоля, лук, червоний перець тощо)

бактеріального походження та їх аналоги:

сироватки (БЦЖ та ін.), ліпополісахариди клітинної стінки (пірогенал, продигіозан), екстракти (біостим), лізати (бронхомунал), поєднання рибосом і фракцій клітинної стінки (рибомуніл), дріжеві полісахариди (натрію нуклеїнат), пробіотики (лінекс)

синтетичні: похідні імідазолу (дибазол), пурину і піримідину (метилурацил, пентоксил тощо)

інших класів: препарати вітамінів С, А, Е; металів (цинку, мідді тощо)

КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

за механізмом дії:

<i>група</i>	<i>препарати</i>
переважно стимулюючі неспецифічні фактори захисту	анаболічні нестероїдні (метилурацил, пентоксил тощо) і стероїдні структури, препарати вітамінів А, Е, С; рослинні
переважно стимулюючі моноцити (макрофаги)	нуклеїнат натрію, зимозан, сироватка (БЦЖ та ін.), пірогенал, продигіозан, біостим
переважно стимулюючі Т-лімфоцити	дибазол, тималін, тактивін, тимоген, препарати цинку, інтерлейкіни (ІЛ-2)
переважно стимулюючі В-лімфоцити	мислопід, тафцин, даларгін, тощо
переважно стимулюючі NK і К-клітини	інтерферони, противірусні препарати (ізопрінозин), екстракт плаценти

ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ

- ▶ **первинні** (спадкові) імунодефіцити
- ▶ **вторинні** імунодефіцити (частіше Т-системи) **при:**
 - **вірусні** (кір, грип, епідемічний паротит, вірусні гепатити, СНІД), **бактеріальні** (лепра, холера, сифіліс, туберкульоз), **мікозні, протозойні** (малярія, токсоплазмоз, трипаносомоз, лейшманіоз) **захворюваннях, гельмінтозах**
 - **пухлинних лімфо-ретикулярного походження** (ретикулосаркома, лімфогранулематоз, мієлома, лимфосаркома, хронічний лімфолейкоз тощо)
 - **патологічних процесах, що супроводжуються гіпопротеїнемією** (захворювання нирок, опікова хвороба, цукровий діабет, хронічні гепатити, тяжкі травми, хронічний стрес та ін.)
 - **застосування ЛЗ** (імуносупресанти; засоби, що пригнічують ЦНС; антикоагулянти тощо), **алкоголю, іонізуючого опромінення**
 - **у новонароджених дітей і дітей 1-го року життя** (незрілість системи); **внаслідок старіння**

ПРИНЦИПИ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

- ✓ застосовуються в комплексі з етіотропною і патогенетичною фармакотерапією
- ✓ необхідно оцінити характер і ступінь імунологічних порушень
- ✓ вибір препарату або комбінації з урахуванням спрямованості їх дії
- ✓ вибір оптимальної дози препарату, частоти прийому, шляхів введення, тривалості курсу хворого, статевих, нейроендокринних, генетичних особливостей, біологічних ритмів, супутньої патології тощо
- ✓ комбінують імунотропні препарати, що діють тільки на різноманітні елементи імунної системи

ПРИНЦИПИ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

- ✓ врахування імунотропних ефектів супроводжувальної терапії
- ✓ врахування побічних ефектів, а також можливості зміни дії імуномодулятора у окремого хворого
- ✓ виразність клінічного ефекту ↑ у хворих в гострому періоді хвороби і за умов багаторазового введення
- ✓ не слід робити висновків щодо ефективності імунотерапії (необхідно від 30 діб до півроку і >)
- ✓ для повного одуження, ↓ частоти рецидивів і хронізації процесу необхідно своєчасне повторне імунологічне дослідження, а за необхідності – лікування
- ✓ ефективність імунотерапії ↑ за умов застосування з вітамінами, мікроелементами, адаптогенами, ентеросорбентами

АЛЕРГІЯ –

розвиток в організмі підвищеної аномальної чутливості, що викликана реакцією взаємодією антигенів з антитілами

Близько 10 % населення розвинутих країн страждає постійними алергічними захворюваннями; 50 % - мають хвильоподібні симптоми алергії

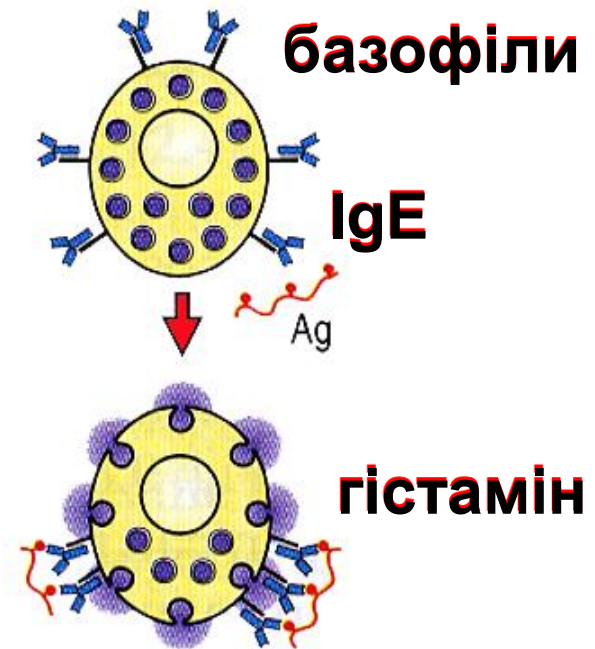


КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЙ

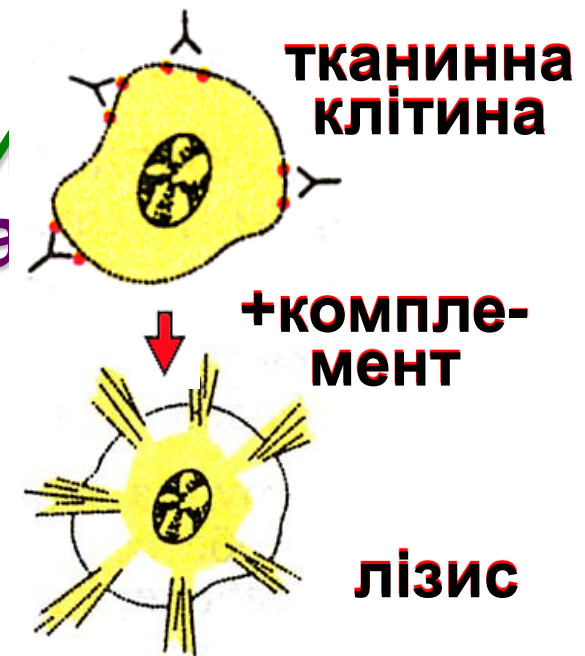
- реакції **НЕГАЙНОГО** типу – ГНТ (за 20-25 хв після впливу специфічного антигену): анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка, деякі види бронхіальної астми, сироваткова хвороба, полінози тощо
- реакції **УПОВІЛЬНЕНОГО** типу – ГУТ (за 24-48 год): алергічні реакції при інфекційних захворюваннях (туберкульоз, токсоплазмоз); трансплантація органів і тканин (переливання крові); контактний вплив на шкіру і слизові оболонки (контактні алергічні дерматити); харчова і медикаментозна алергія, укуси комах

ТИПИ РЕАКЦІЙ ГПЕРЧУТЛИВОСТІ

I тип – реагіновий (негайний): гострі алергічні реакції, що обумовлені IgE (на укуси, пилок, харчі, ЛЗ): анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка, полінози, бронхіальна астма



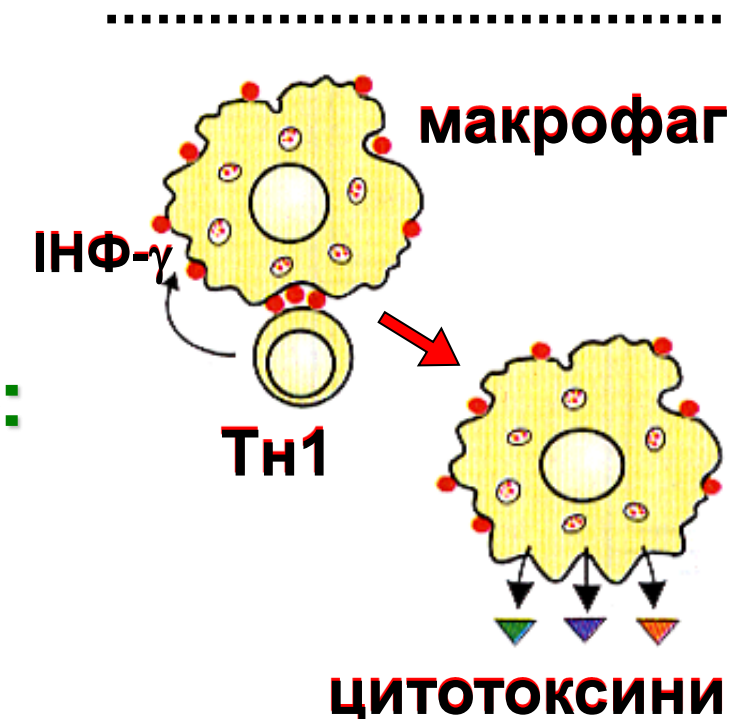
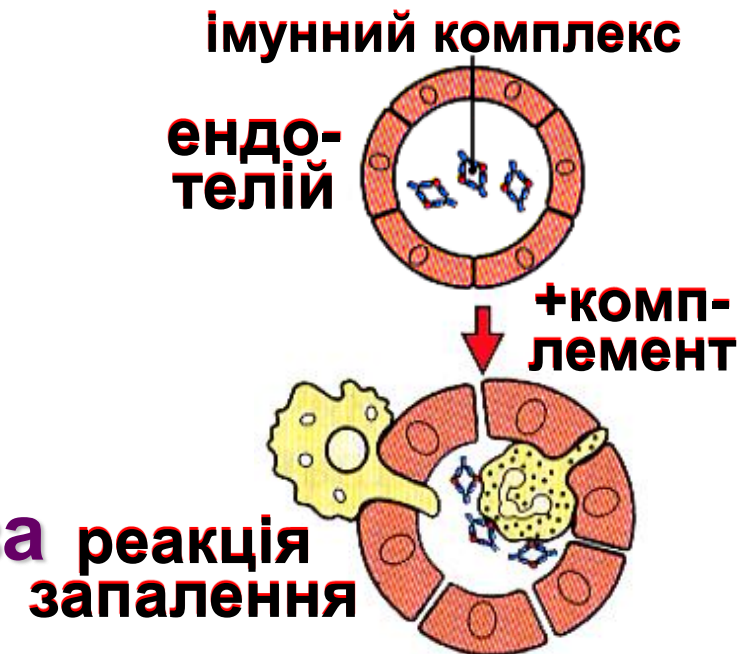
II тип – цитотоксичний: комплемент-залежна реакція ГНТ, що обумовлена IgG, який сорбований на клітинній поверхні (бактерії, віруси ЛЗ – антибіотики, тощо): автоімунна тромбоцитопенія, гемолітична анемія, гемолітична хвороба новонароджених при резус-конфлікті



ТИПИ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

● **III тип – імунокомплексний:** реакція ГНТ, що обумовлена пошкодженням тканин імуноними комплексами (IgG+ екзогенний АГ) за участю комплементу і лізосомальних ферментів (віруси, бактерії, ЛЗ – сульфаніламіді тощо): сироваткова хвороба, реакція Артюса (на місці введення), гломерулонефрит, ревматоїдному артриті, СЧВ, тощо

● **IV тип – клітинний:** реакція ГУТ, опосередкована цитотоксинами, що виділяються сенсibilізованими Т-лімфоцитами (бактерії, вірусу та ін.): контактний дерматит, реакція відторгнення трансплантата, туберкульоз, тощо



РОЛЬ МЕДІАТОРІВ АЛЕРГІЇ

Реакція	гіста- мін	МРС-А (лейко- тріє- ни)	серо- тонін	бра- дікі- нін	проста- глан- дин E ₂
бронхоспазм	++	+++	+	++	++
спазм кишечника	++	+	+	++	+
↑ проникності судин	+++	+	++	++	+
секреція залоз (бронхіальних, носоглотки)	++	0	0	+	0
розширення дрібних судин, ↓ АКТ	+++	0	звуже ння	+++	звуже ння

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЙ

1. **Попередження потрапляння**

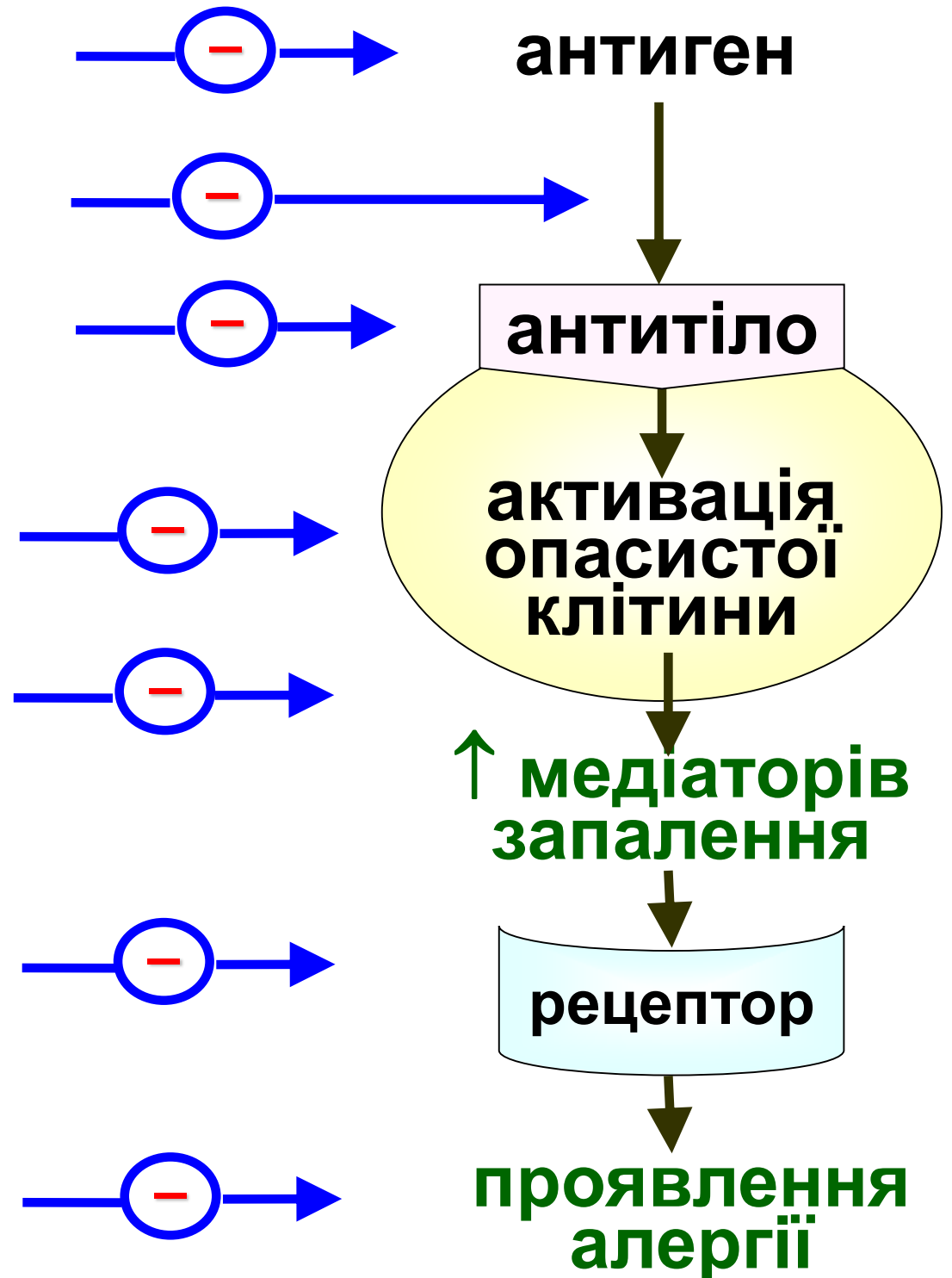
2. **Гіпосенсибілізація**

3. **↓ антитілоутворення**

4. **↓ активності клітини (↓ виділення факторів алергії)**

5. **Блокування рецепторів**

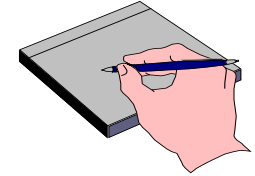
6. **Боротьба з проявами**



ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

● для лікування реакцій **НЕГАЙНОГО** типу:

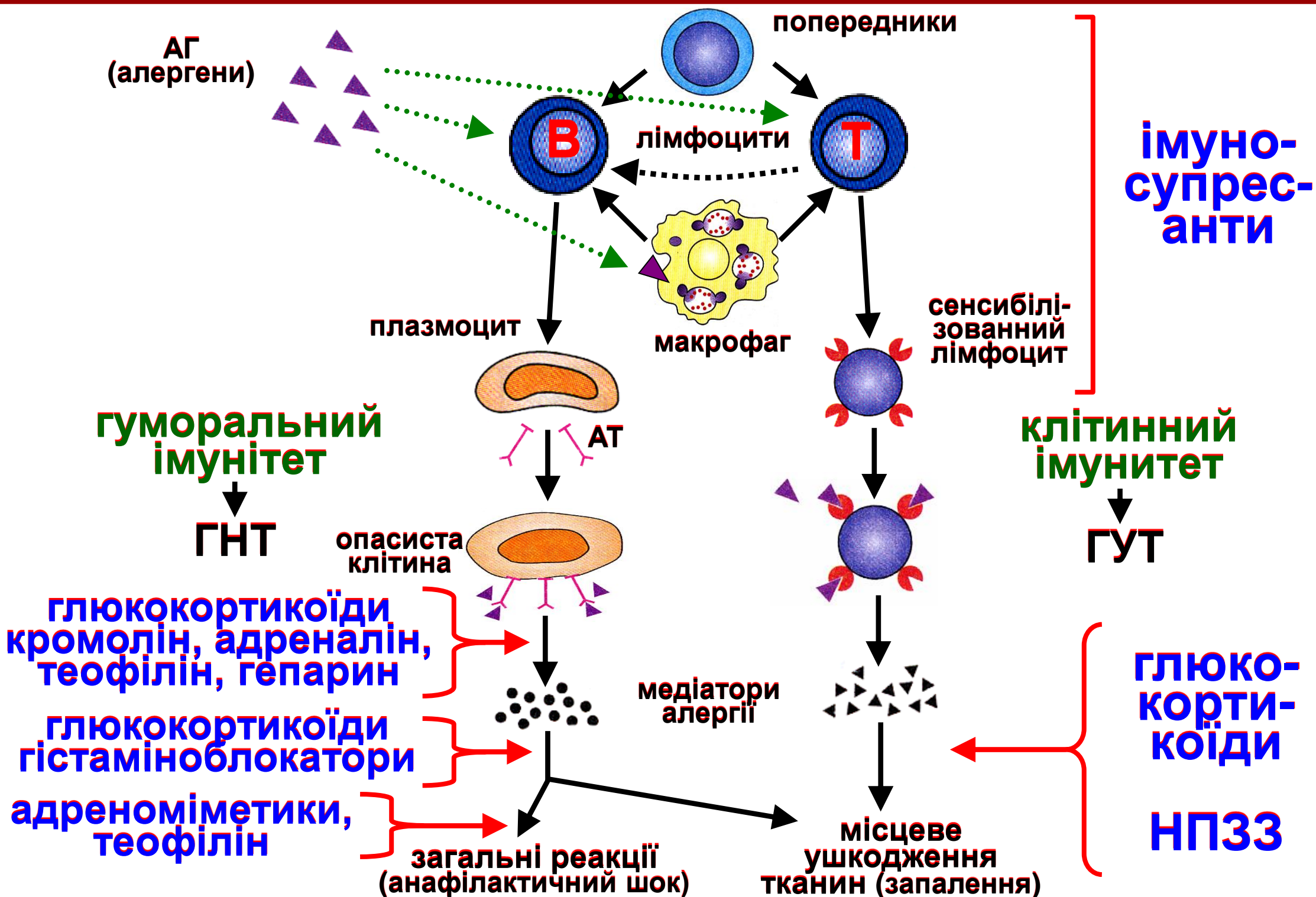
- **глюкокортикоїди**
- **антигістамінні:**
 - **стабілізатори опасистих клітин** – кетотифен, кромолін-натрію та ін.
 - **H₁-гістаміноблокаторі** – димедрол, супрастин, тавегіл, діазолин та ін.
- **↓ проявів алергії (функціональні антагоністи алергій)** – адреноміметики, антагоністи лейкотрієнових рецепторів (зафірлукаст), спазмолітики (еуфілін)
- **↓ пошкодження тканин** – стероїдні і нестероїдні ПЗЗ



● для лікування реакцій **УПОВІЛЬНЕНОГО** типу:

- **імуносупресанти**
- **↓ пошкодження тканин** – засоби протизапальні стероїдні, нестероїдні і уповільненої дії (хінгамін, препарати золота, далсон та ін.)

ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ



ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

механізм протиалергічної дії

- ↓ вивільнення гістаміну, десенсибілізація H₁-рецепторів до медіаторів алергії
- + імуносупресивна і протизапальна дія

показання до призначення

- ➡ негайна терапія важких алергічних реакцій (анафілактичний шок, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, сироваткова хвороба, астматичний статус та ін.) – **декілька днів у великих дозах!**
- ➡ систематичне лікування захворювань з алергічним компонентом (бронхіальна астма та ін.)

ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ

Стабілізатори опасистих клітин

кромолін-натрію (інтал) і на його основі препарати:
натрію недокроміл; кетотифен (задитен)

механізм протиалергічної дії

➡ ↓ синтезу і вивільнення з опасистих клітин
гістаміну та ін. медіаторів алергії

показання до призначення

- ✓ **кромолін-натрію:** ефект за 2-4 тижні прийому ⇒ для ↓ частоти нападів бронхіальної астми; попередження нападів бронхоспазму при бронхіальній астмі, астматичному бронхіті, та ін.;
- недокроміл натрію:** бронхіальна астма різного генезу (бронходилатуюча + протизапальна); **ОПТИКОМ:** алергічні захворювання очей; **ЛОМУЗОЛ:** -»- носа
- ✓ **кетотифен:** для лікування бронхіальної астми у дорослих і профілактики її нападів у дітей (+ гістаміноблокуючий + седативний ефекти)

ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

рецептори	локалізація	ефекти збудження	блокатори:
H₁	гл.м'язи бронхів	↑ тонусу	1 покоління (димедрол дипразин діазолін супрастин тавегіл фенкарол) 2 і 3 покоління (лоратидин цетеризин телфаст)
	кишечника	↑ тонусу	
	серце	↓ AV	
	судини	↓ артерії, ↑ вени	
	капіляри	↑ проникності	
	рецепція болю і свербіжу	↑	
	ЦНС	різноманітні	
H₂	залози шлунка	↑ секреції	циметидин ранітидин фамотидин нізатидин
	серце	+ іно- та хроно-	
	артерії	↓ тонусу	
	міометрій	розслаблення	
	ЦНС	↑ блювотного, ↓ судиннорухового	

H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

1 покоління:

діють на периферичні і центральні H₁-гістамінорецептори, викликають седативний ефект, не мають додаткових протиалергічних ефектів

- ➡ **етаноламіни:** дифенгідрамін (димедрол), клемастин (тавегіл)
- ➡ **фенотіазини:** прометазин (дипразин)
- ➡ **етилендіаміни:** хлоропірамін (супрастин)
- ➡ **алкіламіни:** диметинден (фенастил)
- ➡ **хінуклідини:** хіфенадин (фенкарол)
- ➡ **тетрагідрокарболіни:** мебгідролін (діазолин)
- ➡ **піперидини:** ципрогептадин (перитол), азатадин

фармакодинаміка

- **протиалергічна:** конкурентна і обернена блокада H₁-рецепторів (\approx всього 30%) \Rightarrow \downarrow тонусу гладенької мускулатури бронхів, матки, кишечника, частково судин; \downarrow проникності капілярів, гіперемія, свербіж

H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

фармакодинаміка 1 покоління

- **додаткові ефекти:**
 - ✓ блокада M-холінорецепторів ⇒ **атропіноподібні ефекти** (сухість слизових, порушення сечовиділення і акомодатції) ⇒ ефективність при неалергічних ринітах
 - ✓ блокада центральних H₁-рецепторів і M-холінорецепторів ⇒ **седативний і снодійний ефекти; протиблювотна і протипаркінсонічна дія**
 - ✓ протисеротонінова і протидопамінова активність (перитол) ⇒ **протисвербіжна дія; депресивні ускладнення**
 - ✓ блокада α -адренорецепторів ⇒ **↓ АКТ**
 - ✓ **місцево анестезуюча дія** (блокада натрієвих каналів) – димедрол, дипразин
 - ✓ **анальгетичний ефект і потенціювання анальгетиків** (блокада гістамінергічних і серотонінергічних ланцюгів ноцицептивних рефлексів)

H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

показання до застосування 1 покоління

алергічні реакції (гострі та на початкових стадіях): кропив'янка; анафілактичний шок, набряк Квінке; алергічний риніт (тривалість загострення < 2 тижнів); алергічні та псевдоалергічні реакції на ЛЗ (профілактика і лікування); харчові продукти; сироваткова хвороба

ГРВІ, бронхіти (за рахунок антихолінергічної дії "підсушуючий" ефект на слизові оболонки): супрастин, димедрол, фенірамин (+ парацетамол + аскорбінова кислота = фервекс), хлорфенірамін (+ парацетамол + аскорбінова кислота = антигрипін) та ін.

корекція розладів сну (↑ засинання, глибини та якості сну, ефект не > 7-8 днів): димедрол, дипразин

для стимуляції апетиту: перидитол

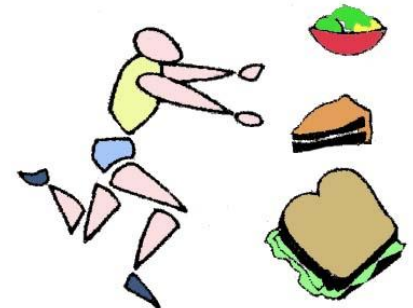
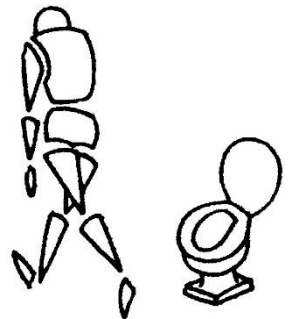
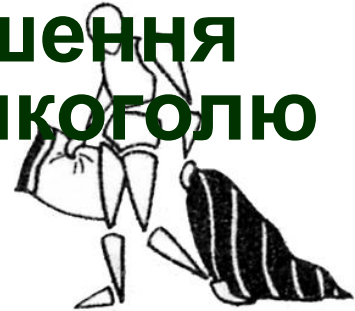
морська, повітряна хвороба: димедрол, дипразин

потенціювання дії анальгетиків і місцевих анестетиків (премедикація, компонент літичних сумішей): димедрол, дипразин

H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

небажані ефекти 1 покоління

- **седативний і снодійний ефекти** ⇒ порушення координації, ↓ уваги, потенціювання дії алкоголю і депресантів ЦНС; в токсичних дозах – збудження, судоми
- **депресивні ускладнення**
- **атропіноподібні ефекти:** сухість слизових, обстипація, розлади акомодації, тахікардія
- **аритмогенна дія** (хінідиноподібна дія на серце), ↓ АКТ
- **↑ апетиту, гастроінтестинальні розлади** (дипразин, димедрол)
- **тахіфілаксія** (к 7-12 дню)
- **алергічні реакції** за умов використання понад 7-10 днів



H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

2 покоління

діють на периферичні H₁-гістамінорецептори, не спричиняють седативний ефект, мають додаткову протиалергічну дію

- ➡ азатидинові: лоратадин (кларитин)
- ➡ піперазинові: цетиризин
- ➡ трипролідінові: акривастин
- ➡ оксипіперидинові: ебастин (кестин)
- ➡ імідазоліві: астемізол (гісманал)*
- ➡ піперидинові: терфенадин (селдан)*

3 покоління

- ➡ активний метаболіт терфенадину: фексофенадин (телфаст)

** - у зв'язку з кардіотоксичністю заборонені в багатьох країнах*



H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

переваги 2 і 3 поколінь

● протиалергічна дія:

- висока специфічність і спорідненість з H₁-рецепторами
- + додаткові ефекти: стабілізація опасистих клітин; ↓ експресії молекул адгезії і індуковане еозинофілами виділення ІЛ-8, ГМ-КСФ і sICAM-1 з епітеліальних клітин, ↓ виразності алерген-індукованого бронхоспазму, ↓ явищ бронхіальної гіперреактивності
- Можливість використання високих доз, достатніх для купірування денних і нічних симптомів у хворих протягом періоду квіткування

● відсутність блокади інших типів рецепторів, особливо холінергічних

● відсутність тахіфілаксії

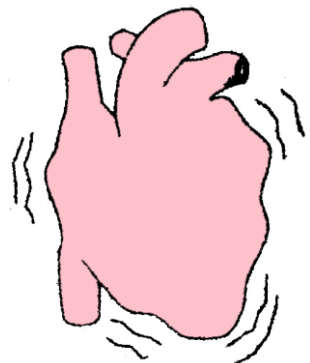
H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

переваги 2 і 3 поколінь

- **поліпшення фармакокінетики:**
 - **швидкий початок дії** (відсутність впливу їжі на абсорбцію)
 - **достатня тривалість ефекту** (до 24 год та більше)
 - **більш ліпофобні** ⇒ погано проникають крізь ГЕБ ⇒ **відсутність седативних ефектів**

недоліки 2 покоління

- ➔ **ймовірність передозування внаслідок пригнічення метаболізму; фактори ризику** – захворювання печінки, гіперкаліємія; поєднання з макролідами, протигрибковими азолами, протиаритміками тощо
- ➔ **кардіотоксичність – фатальні аритмії** (терфенадин, астемізол)



H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

характеристика 2 і 3 поколінь

- потенційно седативні – цетиризин, лоратадин
- потенційно кардіотоксичні – терфенадин, астемізол, ебастин
- неседативні і некардіотоксичні – фексофенадин

показання до застосування

➡ довготривала терапія алергічних захворювань, в генезі яких значну роль відіграють медіатори пізньої фази алергічного запалення:

- ✓ постійний алергічний риніт
- ✓ сезонний алергічний риніт (кон'юнктивіт) з тривалістю сезонних загострень > 2 тижні
- ✓ хронічна кропив'янка
- ✓ atopічний дерматит
- ✓ алергічний контактний дерматит
- ✓ ранній atopічний синдром у дітей



H₁-ГІСТАМІНОБЛОКАТОРИ

препарати	антигістамінна активність			седа- тив- ний	М- холіно- літи- чний	подразн юючий
	швидкіс ть	сила	триваліс ть, год			
димедрол	ШВИДКО	++	3-5	++	++	+ (п/ш)
дипразин	-»-	++++	6-8	+++	+++	+ (п/ш)
тавегіл	-»-	+++	8-12	+	+	+ (п/ш)
супрастин	-»-	++	4-6	+	+	+ (п/ш)
діазолін	ПОВІЛЬН О	++	>24	-	-	+ (per os)
фенкарол	-»-	++	6-8	+	+	+ (per os)
лорати- дин	30 хв	++	24	+	-	-
фексофе- надин	30 хв	+++	24	-	-	-

ФУНКЦІОНАЛЬНІ АНТАГОНІСТИ

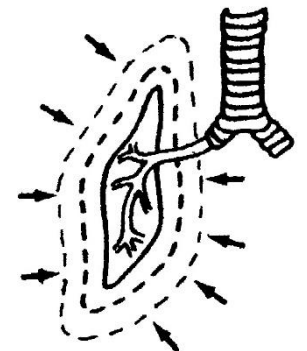
адреноміметики

механізм протиалергічної дії

- ▶ активація аденілатциклази і ↑ рівня цАМФ в опасистій клітині і базофілах ⇒ кальцієві канали не відчиняються ⇒ **пригнічує** підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} і розвиток наступних реакцій
- ▶ ↓ системні прояви ГНТ (↓ спазм бронхів, ↑ тонус судин, ↑ діяльності серця)

показання до призначення

- ✓ **адреналін:** анафілактичний шок
- ✓ **ефедрин, бета-адреноміметики:** купування і профілактика нападів бронхіальної астми



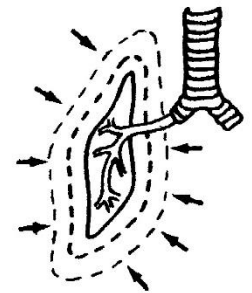
ФУНКЦІОНАЛЬНІ АНТАГОНІСТИ

КСАНТИНИ

теофілін, його водорозчинний препарат **амінофілін (еуфілін)**, та його пролонговані препарати **баміфілін**, **теофілін-ретард**, **теотард**, **дурофілін**, **тео-дур**, тощо

механізм протиалергічної дії

- ➔ перешкоджає виходу гістаміну та інших медіаторів ГНТ з опасистих клітин
- ➔ ↓ системні прояви ГНТ (міотропний спазмолітик)
- ➔ тривалий прийом сприяє утворенню Т-супресорів, які пригнічують синтез IgE



показання до застосування

- ✓ **теофілін**: ін'єкційно для купування астматичного статусу і нападів бронхіальної астми; в таблетках для профілактики нападів бронхіальної астми
- ✓ **пролонговані форми**: профілактика нічних нападів бронхіальної астми

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК –

системна генералізована алергічна реакція негайного типу на повторне введення алергену внаслідок швидкого та масивного ІgЕ-опосередкованого виділення медіаторів з тканинних базофілів (опасистих клітин) і базофілів периферичної крові

Серед ЛЗ викликають:

- ▶ **часто:** вакцини, сироватки, пеніциліни (біциліни – 10 %, бензилпеніцилін – 7 %), цефалоспорины, стрептоміцин (6 %), органопрепарати, місцеві анестетики (новокаїн – 6 %), тіамін (3 %), контрикал, неогемодез, реополіглюкін, поліглюкін, протаміну сульфат, рентгенконтрастні речовини
- ▶ **рідше:** сульфаніламід, тетрацикліни, полівітаміни, кокарбоксілаза, фолієва кислота, ціанокобаламін, кальцію хлорид, димедрол, гепарин, ПАСК, омнопон, промедол тощо

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

ТИПИ

- гемодинамічний (критичне ↓ АТ)
- асфіксичний (бронхоспазм, емфізема легень, набряк легень)
- абдомінальний (больовий синдром по типу гострого живота, колапс)
- церебральний (крововилив в головний мозок)
- тромбоемболічний (тромбози судин серця, головного мозку)

ЛІКУВАННЯ

симптоматичне, спрямоване на усунення серцево-судинного колапсу, порушення дихання, внутрішнього дефіциту ОЦК, судом

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК –

лікування

- **адреналіну гідрохлорид** 0,3-0,5 мл 0,1% р-ну п/ш в місце введення алергену з інтервалом в 5-15 хв під контролем АТ, сумарна доза – 2 мл
- **глюкокортикоїди у великих дозах!:** за можливості в/в болюсно, потім крапельно преднізолон до 100 мг, дексаметазон 40-80 мг, гідрокортизон 1000 мг на 300-500 мл 5% р-ну глюкози або фіз. р-ну + адреналін (0,1% р-ну 0,5-1 мл) або мезатон (1% р-ну 1 мл)
- **кальцію хлорид** в/в 10 мл 10% р-ну
- **протигістамінні препарати** (дипразин 1% р-ну 2-4 мл, супрастин 2% р-ну 2-4 мл, димедрол 1% р-ну 5 мл)
- за наявності показань:
 - ✓ бронхоспазм – **амінофілін** 24% р-ну 1-2 мл в/в або 2,4 % 10 мл в/м
 - ✓ **серцеві глікозиди** (дигоксин в/в 0,025% 1 мл в 20 мл фіз. р-ну)
 - ✓ набряк легень – **фуросемід** в/в або в/м 4 % р-ну 2 мл

